

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING COENZYME Q 10

Patent Number: EP0956854, B1

Publication date: 1999-11-17

Inventor(s): MAE TATSUMASA (JP); HIDAKA TAKAYOSHI (JP); MORIKAWA SOUICHI (JP); SAKAMOTO YOSHITOMO (JP)

Applicant(s): KANEKA FUCHI CHEMICAL IND (JP)

Requested Patent: JP10109933

Application Number: EP19970935798 19970818

Priority Number (s): WO1997JP02845 19970818; JP19960234729 19960816; JP19970173191 19970613

IPC Classification: A61K31/12; A61K31/05

EC Classification:

Equivalents: AU3865497, AU714644, CA2263404, CN1091368B, CN1226823, DE69726015D, DE69726015T, DK956854T, ES2210554T, NO990621, US6184255, WO9807417

Cited Documents: WO9617626

Abstract

The present invention has for its object to provide a medicinal composition comprising coenzyme Q10 as an active ingredient, which composition features an enhanced absorption after oral administration. The present invention is directed to a medicinal composition comprising coenzyme Q10 as an active ingredient with the reduced form of coenzyme Q10 accounting for more than 20 weight % of said coenzyme Q10.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-109933

(43)公開日 平成10年(1998)4月28日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 31/12

識別記号
AED
ABN

F I
A 61 K 31/12

AED
ABN

審査請求 未請求 請求項の数2 FD (全6頁)

(21)出願番号 特願平9-173191

(22)出願日 平成9年(1997)6月13日

(31)優先権主張番号 特願平8-234729

(32)優先日 平8(1996)8月16日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000000941
鐘淵化学工業株式会社
大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(72)発明者 前 反正
兵庫県加古川市平岡町西谷195-1 メゾン・ル・シェール105号
(72)発明者 坂本 美朝
兵庫県明石市大久保町大塙1504-1 ブルミエ205号
(72)発明者 守川 壮一
兵庫県姫路市船丘町293 ホワイトシャトーエ-2F
(74)代理人 弁理士 安富 康男 (外1名)
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供する。

【解決手段】 補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものである医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、前記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 還元型補酵素Q₁₀が、補酵素Q₁₀全量の40重量%以上である請求項1記載の医薬組成物。

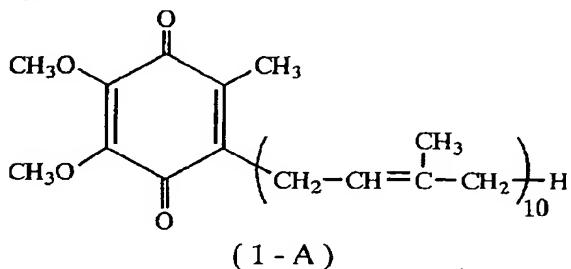
【発明の詳細な説明】

(0001)

【発明の属する技術分野】本発明は、下記一般式(1-A)で表される補酵素Q₁を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物に関する。

[0002]

[化11]



(0003)

【従来の技術】補酵素Q₁は、生体内的細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成因子として存在する生理学的成分である。補酵素Q₁は、代謝経路、特に好気的経路を通じて、直接的に酸化的リン酸化反応における電子の運搬子として働くことによりATPを生成し、エネルギーを産出する。

【0004】補酵素Q₁₀の要求は、強度の肉体疲労に陥った正常人、心臓血管系障害患者、慢性的衰弱病患者、長期薬物投与患者等において増大すると思われる。とりわけ、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症及び高血圧性心疾患においては、補酵素Q₁₀が欠乏することが明らかにされている。従って、これらの患者に補酵素Q₁₀を投与することは治療上有効である。また、補酵素Q₁₀は、医薬品、治療薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤として使用されている。

【0005】補酵素Q₁₀による治療効果や、栄養効果を充分に発揮させるためには、患者の体内組織細胞中の補酵素Q₁₀濃度を高めることが最も重要である。補酵素Q₁₀は、脂溶性薬物であり水にはほとんど溶解しないので、胃液中における溶解度が制限される。従って、補酵素Q₁₀を固体の形態で含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤、用時調製懸濁液等の経口投与製剤は、経口投与後の吸収性が悪い。このため、患者に対して本来必要とする量よりもはるかに多量の補酵素Q₁₀を投与しなければならず、胃部不快感、食欲減退、吐気、下痢等の消化管に

に対する副作用が発現する欠点があった。

【0006】このような問題を改善する目的で従来から種々の検討がなされている。特開昭55-81813号公報、特開昭61-221131号公報等には、溶解型又は乳化、分散型の補酵素Q₁₀。製剤が開示されている。しかしながら、このような製剤時における工夫では、補酵素Q₁₀の吸収性を充分に向上させることは難しい。

【0007】特開昭56-18914号公報には、補酵素Q₁のリンパ管吸収を促進せしめる手段が開示されて

いる。しかしながら、このような手段は、ある程度補酵素Q₁₀の吸収性を向上させるが、未だ実用化には至っていない。

【0008】特開昭60-89442号公報には、補酵素Q₁をシクロデキストリンに包接させた補酵素Q₁製剤が開示されている。また、特開昭60-1124号公報には、補酵素Q₁を含有するリボソーム製剤が開示されている。しかしながら、このような補酵素Q₁製剤は、製剤化までの工程が複雑であり、実用的ではない。

【0009】また、イタリア特許1190442号明細

書には、補酵素Q₁₀そのものを用いるのではなく、還元型補酵素Q₁₀を、アシルエステル、硫酸エステル、リン酸エステル等の誘導体とし、この補酵素Q₁₀誘導体を投与することにより吸収性を高める方法が開示されている。しかしながら、その効果は実験データによって明確にはされていない。

[0010]

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記に鑑み、補酵素Q₁を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供することを目的とするものである。

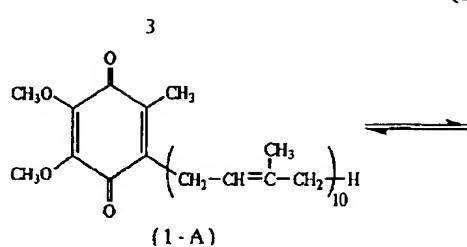
30 (0011)

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、還元型補酵素Q₁₀を含有する医薬組成物を調製し、これを患者に経口投与したところ、驚くべきことに、従来の酸化型補酵素Q₁₀のみを含有する医薬組成物と比較して、明らかに高いバイオアベイラビリティを発揮することを見出し、本発明を完成了。本発明は、補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものである医薬組成物である。以下に本発明を詳述する。

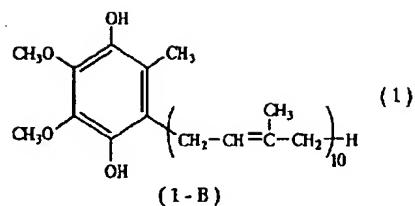
【0012】補酵素Q₁₀は、生体内においてはかなりの部分が還元型で存在することが知られており、その割合は通常40～90%程度である。還元型補酵素Q₁₀は生体内で容易に酸化型に変換され、逆に、酸化型補酵素Q₁₀は生体内で容易に還元型に変換される。従って、生体内における補酵素Q₁₀は、一般に、下記式(1)によって表すことができる。

[0013]

[化2]



(3)



特開平10-109933

4

〔0014〕上記式(1)中、一般式(1-A)は酸化型補酵素Q₁であり、一般式(1-B)は還元型補酵素Q₁である。従来の補酵素Q₁を有効成分とする医薬組成物においては、上記化学式(1-A)で表される酸化型補酵素Q₁のみを有効成分として含有していた。これに対して、本発明の医薬組成物は、有効成分である補酵素Q₁として上記化学式(1-B)で表される還元型補酵素Q₁を含有するものを用いる。このため、従来の酸化型補酵素Q₁のみを有効成分とする医薬組成物に比べ、経口吸収性に優れ、より高いバイオアベイラビリティを発揮する。

〔0015〕上記還元型補酵素Q₁₀を得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Q₁₀を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q₁₀を区分を濃縮する方法等を採用することができる。この場合においては、必要に応じて、上記補酵素Q₁₀に対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（ハイドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q₁₀中に含まれる酸化型補酵素Q₁₀を還元して還元型補酵素Q₁₀とした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行ってもよい。また、既存の高純度補酵素Q₁₀に上記還元剤を作用させる方法によっても得ることができる。

【0016】本発明の医薬組成物を得る方法としては特に限定されず、例えば、上述のようにして得られる還元型補酵素Q₁₀と市販の酸化型補酵素Q₁₀とを、イソプロピルアルコール、アセトン、エーテル等の通常使用される適当な溶剤に溶解させることにより、上記還元型補酵素Q₁₀を所望量含有する医薬組成物を得ることができ。また、上記還元型補酵素Q₁₀と上記酸化型補酵素Q₁₀とを固体のまま単に混合してもよい。また、上述した補酵素Q₁₀の製造工程で得られる酸化型補酵素Q₁₀及び還元型補酵素Q₁₀の混合物をそのまま使用することもできる。更に、上記既存の高純度補酵素Q₁₀の還元反応の時間や還元剤の種類又はその量を制御することによっても直接本発明の医薬組成物を得ることができる。

【0017】本発明の医薬組成物においては、還元型補酵素Q₁が、補酵素Q₁全量の20重量%より多い。20重量%以下であると、得られる医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上の効果は得られない。好ましくは、40重量%以上であり、より好ましくは、60重量%以上である。また、上記還元型補酵素Q₁の含有率が高す

10

ると、製造プロセスが複雑となり、製造コストも増加するので、極端に上記還元型補酵素Q₁₀の含有率を高める必要はない。

【0018】本発明の医薬組成物は、例えば、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症、高血圧性心疾患等の症状に有効な強心剤等として用いることができる。また、その他、栄養剤、栄養補助剤、動物薬等として用いることもできる。

【0019】本発明の医薬組成物からなる製剤の剤形としては特に限定されず、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、圧縮して錠剤としてもよく、粉末剤又は顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はこれらの混合物を加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたもの又はその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

【0020】本発明の医薬組成物には、更に、上記還元型補酵素Q₁₀の他に薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、薬効成分の溶解補助剤、安定化剤等が挙げられる。

【0021】上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターク、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【022】上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフ

エロール、ビタミンA、 β -カロチン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ビロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。

【0023】上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することができるもの等を用いることができる。上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水けい酸、含水二酸化けい酸等が挙げられる。上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が挙げられる。上記葉効成分の溶解補助剤としては特に限定されず、例えば、フマル酸、コハク酸、りんご酸等の有機酸等が挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、バラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【0024】本発明の医薬組成物からなる製剤を経口投与する場合における投与量は、医薬、動物薬、栄養剤等のそれぞれの用途に応じて適宜決定される。家畜、家禽等の動物に投与する際における経口投与は、通常の試料に添加することにより行うことができ、また、常法による強制投与も可能である。

【0025】

【実施例】以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例及び製剤例のみに限定されるものではない。

【0026】実施例1

(1) 試料の調製

検体試料1の調製

酸化型補酵素Q₁：還元型補酵素Q₁の重量比が、5：9.5である混合物0.3gを50°C水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して6.0mlとした。これを50°Cで均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

【0027】比較試料1の調製

酸化型補酵素Q₁：0.3gを50°C水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して6.0mlとした。これを50°Cで均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

【0028】(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1及び比較試料1を使用した。試験は、飽食条件下で飼育した雄のC_rj:CD(SD)ラット(体重260g～300g)を用いて行い、投与量は、試験試料がラットに対して、100mg総補酵素Q₁/kgとなるように経口投与した。また、試験は、血漿中における総補酵素Q₁の濃度の投与前(未投与)及び投与後の経時変化を測定した。各時点で試験試料一つにつき4匹のラットを使用した。総補酵素Q₁とは、酸化型補酵素Q₁及び還元型補酵素Q₁からなる混合物の総和を示す。総補酵素Q₁の濃度は、酸化型補酵素Q₁の濃度として定量され、血漿中濃度の測定は次のように行った。採取した血漿1.0mlに水2.0ml、エタノール4.0ml、n-ヘキサン10.0ml

10

をこの順で加える。これを約5分間激しく振盪し、遠心分離して二層に分離した。有機溶媒層を分取し、残りの水層にn-ヘキサン10.0mlを加え同様の抽出操作を2回繰り返す。得られた有機溶媒層を先の有機溶媒層と一緒にし、蒸発乾固させる。これに250μlのエタノール：1N塩酸(99:1, v/v)を加え定量分析用サンプルとした。補酵素Q₁の定量分析は以下の条件に従い、高速液体クロマトグラフィーによって実施した。

【0029】

カラム：長さ 250mm、直徑 4.6mm
SYMMETRY C18 (Waters社製)
移動相：0.5M NaClO₄ / C₆H₅OH : C₆H₅OH : CH₃CN : 70%HClO₄ (400:300:300:1, v/v)

検出波長：275nm

流速：1ml/min

20

【0030】試験結果を図1に示した。なお、図1中、縦軸は血漿中の総補酵素Q₁濃度であり、横軸は投与後経過時間であり、各点は平均±標準偏差である。図1より明らかに、酸化型補酵素Q₁单独からなる組成物においては、最高血漿中濃度ピークが投与後3時間で現れているのに対して、還元型補酵素Q₁を含有する組成物においては、それより1時間早く投与後2時間で現れている。また、その時の濃度も還元型補酵素Q₁を含有する組成物における場合の方が2.1倍高い。この結果より、本発明の医薬組成物は、酸化型補酵素Q₁のみを含有するものに比して、明らかに早くかつより多く吸収されることが示された。

【0031】実施例2

(1) 試料の調製

検体試料2の調製

酸化型補酵素Q₁：還元型補酵素Q₁の重量比が、2.0:8.0である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0032】検体試料3の調製

酸化型補酵素Q₁：還元型補酵素Q₁の重量比が、4.0:6.0である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0033】検体試料4の調製

酸化型補酵素Q₁：還元型補酵素Q₁の重量比が、6.0:4.0である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0034】比較試料2の調製

酸化型補酵素Q₁：還元型補酵素Q₁の重量比が、8.0:2.0である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0035】(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1、検体試料2、検体試料3、検体試料4、比較試料1及び比較試料2を使用した。試

40

50

験は、血漿中における総補酵素Q₁₀の濃度の測定を投与後3時間に行う以外は、上記実施例1記載と同様にして行った。

【0036】試験結果を図2に示した。なお、図2中、縦軸は投与後3時間の血漿中の総補酵素Q₁₀濃度であり、横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比であり、各棒は平均±標準偏差である。図2より明らかに、還元型補酵素Q₁₀が補酵素Q₁₀全量の40重量%以上の組成物では、酸化型補酵素Q₁₀単独からなる組成物及び還元型補酵素Q₁₀が補酵素Q₁₀全量の20重量%である組成物に比して、血漿中濃度の上昇が認められた。しかも、含有される還元型補酵素Q₁₀の重量比が増加するに従い、血漿中濃度はよりいっそう增加了。この結果より、本発明の医薬組成物は、還元型補酵素Q₁₀を補酵素Q₁₀全量の40重量%以上含むことにより、酸化型補酵素Q₁₀のみを含有するものや、還元型補酵素Q₁₀の含有量が補酵素Q₁₀全量の20重量%以下であるものに比して、明らかにより多く吸収されることが示された。

【0037】次に、酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、15：85である酸化型補酵素Q₁₀と還元型補酵素Q₁₀との混合物（以下、「主薬」という）を有効成分とし、通常の製剤技術に従って調合した製剤例を示す。

【0038】製剤例1（散剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これをトウモロコシ澱粉と混合し、常法により散剤とした。

主薬	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	55重量部

【0039】製剤例2（錠剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルビロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、1錠に主薬20mgを含有する錠剤に打錠した。

主薬	20重量部
----	-------

トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルビロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

【0040】製剤例3（カプセル剤）

下記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。1カプセル中に主薬20mgを含有するカプセル剤を得た。

主薬	20重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	20重量部
乳糖	62重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部
ポリビニルビロリドン	3重量部

【0041】製剤例4（ソフトカプセル剤）

大豆油部を60°Cに加温し、60°Cで熔融した主薬を加え溶解した。これにビタミンEを少しづつ加えて均質とし、常法によりソフトカプセル化した。1カプセル中に主薬20mgを含有するソフトカプセル剤を得た。

主薬	20重量部
ビタミンE	15重量部
大豆油	350重量部

【0042】

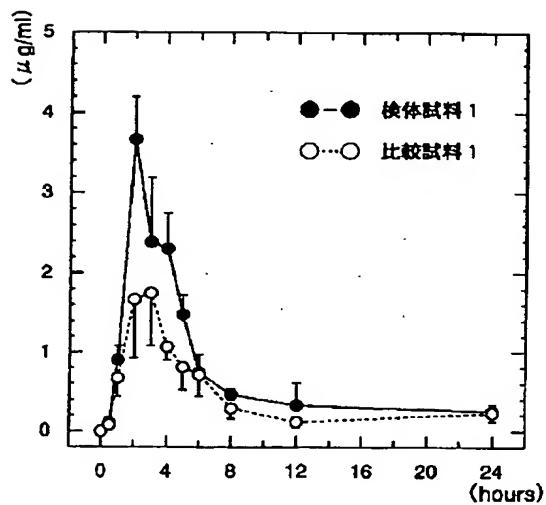
【発明の効果】本発明の医薬組成物は、上述の構成によりなるので、経口吸収性に優れており、優れたバイオアベイラビリティを発揮する。

【図面の簡単な説明】

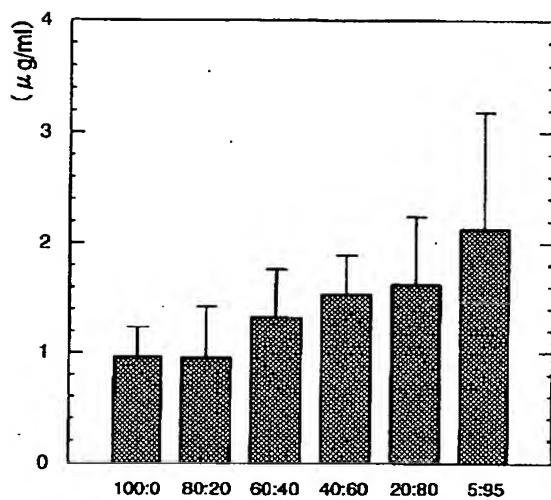
【図1】血漿中の総補酵素Q₁₀濃度と投与後経過時間との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度を表す。横軸は投与後経過時間を表す。各点は平均±標準偏差（n=4）を表す。

【図2】投与後3時間の血漿中の総補酵素Q₁₀濃度と投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度を表す。横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比を表す。各棒は平均±標準偏差（n=4）を表す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 日高 隆義

兵庫県神戸市垂水区本多聞2-21-8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.